



RECEIVED
MAR 08 2002
TECH CENTER 1600.2900

BREVET D'INVENTION

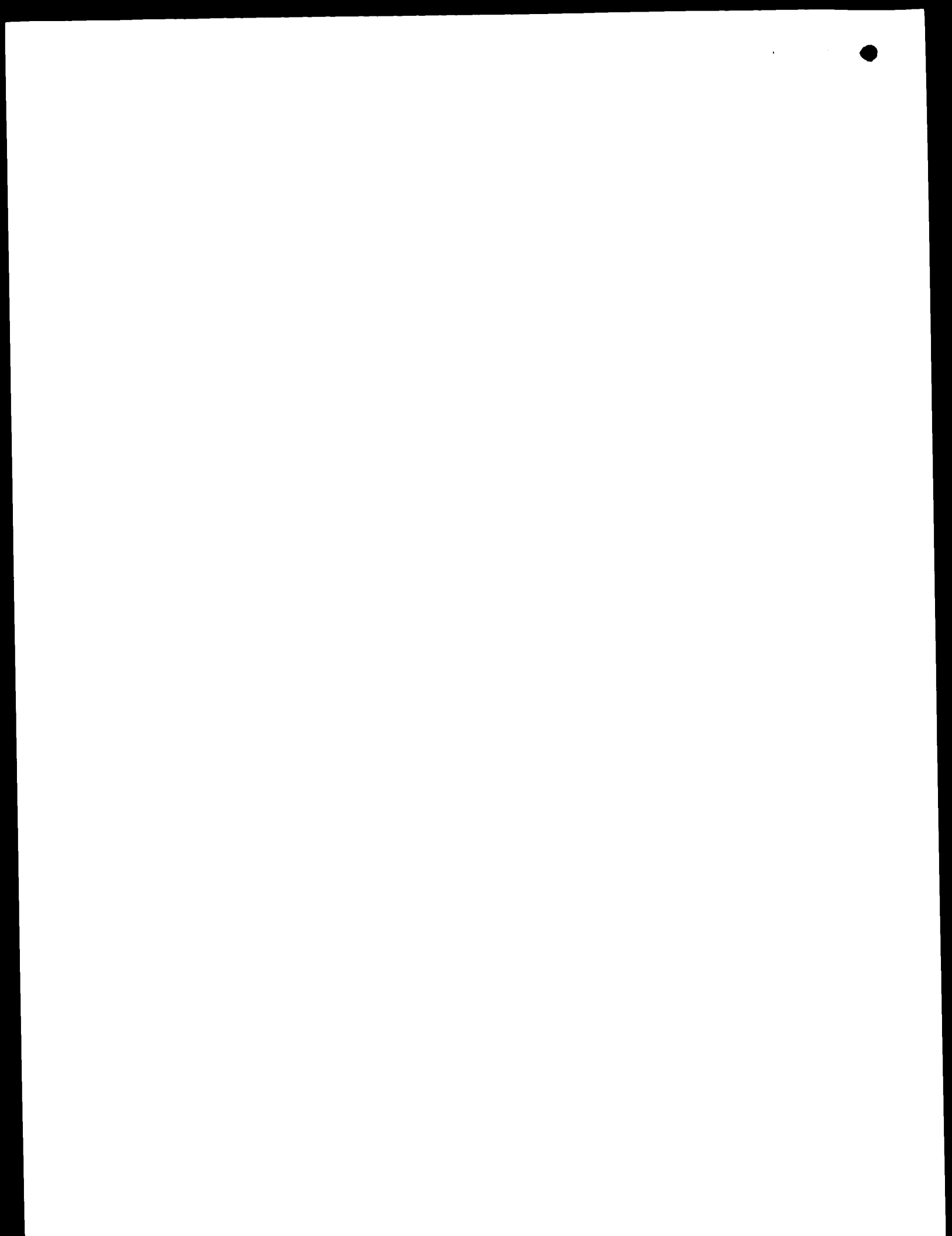
COPIE CERTIFIÉE CONFORME D'UNE DEMANDE INTERNATIONALE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande internationale déposée auprès de l'Institut en application du Traité de Coopération en matière de brevets (PCT) fait à Washington le 19 juin 1970.

Fait à Paris le

M. Planche
[Signature]

Martine PLANCHE



COPIE POUR
L'OFFICE

PCT

REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets

PCT / FR 98 / 02 0 0 0

Demande internationale n°

(29/12/1998)

29 DEC. 1998

Date du dépôt international

INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Reference du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum)

S91B118PCT

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION PROCEDE POUR PREVOIR, IDENTIFIER ET DECRIRE DES MOLECULES SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UN COMPORTEMENT RECHERCHE, NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE ET MOLECULES OBTENUES PAR CE PROCEDE.

Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

SYNT:EM (S.A.)
Parc Scientifique
Georges Besse
30000 NIMES
FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat)

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☒ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

GRASSY Gérard
23, rue du Pradas
34470 PEROLS
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat)

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme :

☒

mandataire

☐

représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

BREESE Pierre
C/O
BREESE-MAJEROWICZ
3, avenue de l'Opéra
75001 PARIS FRANCE

n° de téléphone

01.47.03.67.77.

n° de télécopieur

01.47.03.67.78.

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/ n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

KACZOREK Michel
C/O
SYNT:EM (S.A.)
145, allée Charles Babbage
30900 NIMES
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LAHANA Roger
C/O
SYNT:EM (S.A.)
145, allée Charles Babbage
30900 NIMES
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

YASRI Abdelaziz
C/O
SYNT:EM (S.A.)
145 allée Charles Babbage
30900 NIMES
FRANCE

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☐ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe

Cadre n° V DESIGNATION D'ETATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9 a) (cocher les cases appropriées, une au moins doit l'être)

Brevet régional

- ☒ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SZ Swaziland, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☒ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☒ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un état contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanie | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Arménie | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lituanie |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Autriche | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettonie |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan | <input checked="" type="checkbox"/> MD République de Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbade | <input checked="" type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarie | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolie |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brésil | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Bélarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norvège |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN Chine | <input checked="" type="checkbox"/> PL Pologne |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ République tchèque | <input checked="" type="checkbox"/> RO Roumanie |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Allemagne | <input checked="" type="checkbox"/> RU Fédération de Russie |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Danemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Soudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonie | <input checked="" type="checkbox"/> SE Suède |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Espagne | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapour |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finlande | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovénie |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Royaume-Uni | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovaquie |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Géorgie | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadjikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambie | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkménistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatie | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turquie |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hongrie | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonésie | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israël | <input checked="" type="checkbox"/> UG Ouganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Islande | <input checked="" type="checkbox"/> US Etats-Unis d'Amérique |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirghizistan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yougoslavie |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR République de Corée | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Libéria | |

Cases réservées pour la désignation (aux fins d'un brevet national) d'Etats qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- ☒ IN Inde
- ☒ GD GRENADÉ

Déclaration concernant les désignations de précaution : Outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9 b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration contenant la désignation en question et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office receveur dans le délai de 15 mois.)

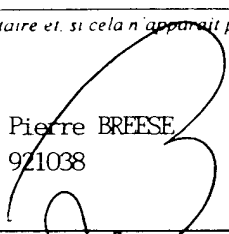
Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITE		<input type="checkbox"/> D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numero de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une		
		demande nationale pays	demande régionale office régional	demande internationale office récepteur
(1) (30/12/97*) 30 Décembre 97	97/16706	FRANCE		
(2)				
(3)				

☒ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) : 1

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10 b)ii). Voir le cadre supplémentaire.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE			
Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie, le code à deux lettres peut être utilisé)		Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) :	
ISA /		Date (jour/mois/année)	Numero Pays (ou office régional)
		30/12/97	FA 555821 FRANCE

Cadre n° VIII BORDEREAU: LANGUE DE DEPOT	
La présente demande internationale contient le nombre de feuilles suivant : requête : 4 description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 16 revendications : 4 abrégé : 1 dessins : partie de la description réservée au listage des séquences : Nombre total de feuilles : 25	Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale : 1. <input type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 5. <input type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) : 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) : 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés 8. <input type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur 9. <input checked="" type="checkbox"/> autres éléments (préciser) : COPIE RAPPORT DE RECHERCHE
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :	Langue de dépôt de la demande internationale :

Cadre n° IX SIGNATURE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE	
A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.	
 Pierre BREESE 921038	

Réserve au Bureau international	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	(29/12/1998) 29 DEC. 1998
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international

Réserve au Bureau international

REPUBLIQUE FRANÇAISE

07 OCT. 1998

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 555821
FR 9716706

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
Y	GRASSY G ET AL: "Structure-activity relationships of steroids with mineralocorticoid activity" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA, vol. 32, no. 11, novembre 1997, page 869-879 XP004100670	1,6,9
A	* page 872, colonne 1, ligne 4 - page 873, colonne 2, ligne 9; tableau 2 *	2-5,7,8
Y	YASRI ET AL: "rational choice of molecular dynamics simulation parameters through the use of the three-dimensional autocorrelation method: application to calmodulin flexibility study" PROTEIN ENGINEERING., vol. 9, no. 11, novembre 1996, pages 959-976, XP002078077 ENGLAND GB	1,6,9
A	* page 960, colonne 2, ligne 18 - page 962, colonne 2, ligne 31 * * page 971, colonne 1, ligne 36 - page 973, colonne 2, ligne 17; figure 2 *	2-5,7,8
A	GRASSY ET AL: "statistical analysis and shape recognition: applications to md simulations, conformational analysis and structure-activity relationships" TRENDS QSAR MOL. MODELL. PROC.EUR.SYMP. STRUCT.-ACT.RELAT.,1992, pages 216-219, XP002078078 * le document en entier *	1,5-7,9

DOMAINES TECHNIQUES
RECHERCHES (Int.CL.6)

G06F

Date d'achèvement de la recherche

Examineur

18 septembre 1998

Guingale, A

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

- X particulièrement pertinent à lui seul
Y particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O divulgation non-écrite
P document intercalaire

- T théorie ou principe à la base de l'invention
E document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure
D cité dans la demande
L cité pour d'autres raisons
3 membre de la même "famille" document correspondant

PROCÉDÉ POUR PRÉVOIR, IDENTIFIER ET DECRIRE DES MOLÉCULES
SUSCEPTIBLES DE PRÉSENTER UN COMPORTEMENT RECHERCHÉ,
NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE ET MOLECULES OBTENUES
PAR CE PROCEDE.

5

L'invention concerne la modélisation moléculaire.

Elle a pour objet un nouveau procédé utilisant un certain nombre de molécules de départ, notamment mais non seulement par chimie combinatoire virtuelle, pour prévoir, identifier et
10 décrire des molécules susceptibles de présenter un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie.

On sait que la recherche de nouvelles molécules actives, notamment dans le domaine de la pharmacie, nécessite la synthèse d'un très grand nombre de molécules qu'il faudra ensuite tester
15 in vitro ou in vivo. Dans le meilleur des cas, seul un très petit nombre de ces molécules se révélera actif.

Pour tenter de rationaliser la recherche de nouvelles molécules actives on a eu l'idée de recourir à la modélisation moléculaire en utilisant des bases de données informatisées. Les
20 résultats obtenus avec les techniques de ce type qui sont connues jusqu'à présent, ne sont pas toujours satisfaisants, en particulier en raison d'une définition insuffisante des paramètres et des critères d'activité.

La présente invention a pour but de remédier, au moins en
25 partie, à ces inconvénients.

Ce but est atteint selon l'invention qui offre un procédé pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, lequel procédé est basé sur la conception assistée par ordinateur et le criblage, également
30 assisté par ordinateur, de banques combinatoires virtuelles. Ce procédé utilise différents descripteurs topologiques, de forme, chimiques, physiques etc. en combinaison avec une nouvelle analyse des trajectoires de dynamique moléculaire. Le terme de "comportement" signifie une "activité" au sens biologique ou
35 pharmacologique, lorsque les molécules concernent des secteurs d'application pharmaceutique, ou une "propriété" au sens physico-chimique, lorsque les molécules concernent des secteurs

d'applications non pharmaceutiques, par exemple des matériaux tels que des polymères.

Plus précisément, l'invention a pour objet un procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, lequel procédé comprend essentiellement les étapes successives consistant à :

1) réaliser une base d'apprentissage à partir d'structures moléculaires voisines connues composées d'une part de structures moléculaires actives connues pour présenter l'activité recherchée et d'autre part de structures moléculaires inactives connues pour être dépourvues de cette activité ou pour présenter une activité recherchée faible, en utilisant des descripteurs appropriés ;

2) générer une série de structures moléculaires, préférentiellement de structures moléculaires voisines, notamment par explosion combinatoire, à partir de la base d'apprentissage ;

3) effectuer un criblage des molécules ainsi générées sur la base de l'enrichissement, en termes de diversité moléculaire, apporté par chaque molécule vis-à-vis des descripteurs choisis ;

4) soumettre les molécules ainsi retenues à des filtres statiques représentatifs des contraintes de variations structurelles, physico-chimiques et moléculaires auxquelles doivent répondre les molécules pour être actives et, éventuellement, synthétiser et tester les molécules sélectionnées ;

5) soumettre les molécules les plus prometteuses ainsi sélectionnées à un filtre dynamique représentatif des contraintes de variation conformationnelle que doivent respecter les molécules pour être actives ;

6) synthétiser et tester les molécules ainsi sélectionnées ;

7) si le résultat escompté n'est pas obtenu, ou s'il n'est obtenu que partiellement, répéter les étapes 3) à 6) en modifiant les filtres.

L'invention concerne également une molécule qui n'était pas antérieurement connue pour présenter un comportement recherché caractérisé en ce qu'elle occupe un espace conformationnel identique ou très voisin de l'espace conformationnel d'une molécule de référence au moins, la molécule de référence étant préalablement connue pour présenter le comportement recherché. La notion de "très voisin" s'apprécie en fonction de l'ensemble des espaces conformationnels correspondant aux molécules testées. Seront par exemple considérés comme "très voisins" les 10% d'espaces conformationnels les plus proches de l'espace conformationnel des molécules de références.

Lorsque le procédé s'appuie sur une pluralité de molécules de références, on considérera comme "très voisins" les espaces conformationnels des molécules de référence.

Pour réaliser une base d'apprentissage, on utilise des descripteurs variés qui peuvent être toutes sortes de propriétés quantitatives et/ou semi-quantitatives. Par exemple, comme cela est connu de l'homme du métier, à partir de la représentation graphique d'une molécule, en d'autres termes une représentation en deux dimensions, ou représentation 2D, d'un composé chimique, on peut déduire un ensemble de valeurs numériques appelées "descripteurs topologiques". On peut en outre utiliser des descripteurs reflétant certaines propriétés physico-chimiques comme par exemple le caractère lipophile, ou lipophilie, qui est exprimé en tant que $\log P$, P étant le coefficient de partition du composé considéré entre l'eau et le n-octanol, ou la réfractivité molaire. On peut en outre utiliser des descripteurs numériques représentant des formes moléculaires.

Les techniques classiquement utilisées dans les corrélations quantitatives de structure-activité (Quantitative Structure Activity Relationships : QSAR) sont basées sur l'hypothèse que si une molécule présente un comportement biologique donné, toutes les informations nécessaires pour la caractériser se fondent fortement sur sa structure, c'est-à-dire ses atomes, ses liaisons et ses formes. Contrairement au paradigme QSAR linéaire classique dans lequel l'activité

biologique peut être exprimée sous la forme d'une combinaison lineaire de descripteurs pertinents, la Demanderesse utilise un paradigme de représentation d'informations ou mappage variable, non linéaire, dans lequel l'activité est une fonction non lineaire de descripteurs structuraux, topologiques et moléculaires.

Selon l'invention, on analyse un ensemble de descripteurs pour les composés actifs, en opposition aux composés inactifs, ce qui permet la définition de filtres pour faire la différence entre les deux classes de molécules [G. Grassy & al., J. Mol. Graphics, vol. 13, page 356 (1995)].

Si l'échantillon d'apprentissage correspond à des tests *in vivo*, le jeu de filtres décrit les conditions d'activité *in vivo*. Dans le cas des tests *in vitro*, le jeu de filtres décrit les conditions d'activité *in vitro*.

Un filtre est défini par la plage de variation d'un descripteur donné pour tous les composés actifs connus lorsqu'on la compare à la plage de variation du même descripteur pour tous les composés inactifs connus.

Si la plage "active" recouvre totalement la plage "inactive", le filtre ne sert à rien, ce qui revient à dire que la variation de ce descripteur particulier n'a pas de relation avec l'activité biologique.

Si la plage "active" ne recouvre pas totalement la plage "inactive", toute molécule présentant pour ce descripteur une valeur qui tombe dans une zone de la plage "active" qui ne recouvre pas la zone "inactive" aura une forte probabilité d'être active aussi.

Les aptitudes à la prédiction de ce type d'approche sont améliorées par l'utilisation de plusieurs filtres, préférentiellement 10 à 30, chacun représentant une manière différente de quantifier les propriétés structurales et physico-chimiques d'une molécule.

Ces filtres, une fois établis, peuvent être utilisés pour cribler des composés virtuels générés pendant une explosion combinatoire, c'est-à-dire tous les composés obtenus par exemple en branchant une liste de substituants sur des parties

prédéterminées d'un noyau structurel appelé synthon. Les composés les plus prometteurs, à savoir ceux qui satisfont à toutes les contraintes définies par les filtres, sont ensuite synthétisés par synthèse chimique ou par génie génétique, ou encore par tout autre moyen, et testés dans des essais biologiques.

Les molécules inactives que l'on avait prédites actives contiennent des caractéristiques inexplorées qui sont déterminantes pour l'activité. De telles propriétés sont utilisées pour la définition de filtres additionnels et, après quelques répétitions, le processus de criblage virtuel peut être utilisé pour l'identification exacte de composés présentant les propriétés recherchées.

En pratique, à partir des structures de départ dont l'activité peut être mesurée *in vitro* et/ou *in vivo*, on réalise une "base d'apprentissage" en déterminant les différents paramètres physico-chimiques, structuraux et moléculaires permettant de décrire les molécules actives et les molécules inactives.

Ces paramètres sont représentés sous forme de plages de variations, ou "contraintes", en fonction des classes d'activité. Un jeu ou ensemble de contraintes définit un filtre.

La qualité des descripteurs choisis est contrôlée en termes de variabilité, ainsi que le choix des descripteurs à utiliser et l'intercorrélation entre les descripteurs retenus.

Ceci peut être réalisé en utilisant un logiciel conçu par R. Lahana, le logiciel ANODA (ANalysis Of DATA) qui associe à une chimiothèque une "carte de visite" simple en termes de descripteurs de base et d'analyse en composantes principales. Différentes techniques de sélection des descripteurs telles qu'analyses de variabilité, d'intercorrélation, de représentativité (régressions, réseaux de neurones, algorithmes génétiques) sont mises en oeuvre.

Une explosion combinatoire est générée à partir de la base d'apprentissage et en prenant en compte les conditions de variation utiles pour chaque position variable. Pour ce faire,

il est possible d'utiliser des bases de données de substituants définis par leur structure et les descripteurs qui en découlent.

5 L'explosion combinatoire peut être générée en utilisant du logiciel LEGION de la société TRIPOS ou un autre logiciel conçu par R. Lahana, le logiciel COMBEX qui crée une telle explosion à partir d'un répartiteur ("scaffold") ou d'une séquence consensus, et d'une liste de contraintes sur chacun des points de substitution. Un langage de commande de type SQL (Standard Query Language) permet de combiner à volonté toutes sortes de conditions de sélection des substituants.

15 Pour chaque combinaison générée, il est possible de vérifier l'enrichissement en terme de diversité moléculaire apportée par la molécule créée vis-à-vis des descripteurs choisis. Si cet enrichissement est suffisant, la molécule est conservée, sinon elle est rejetée.

20 L'enrichissement en terme de diversité moléculaire peut être vérifié au moyen d'un logiciel conçu par R. Lahana, le logiciel DIVERSER qui permet d'effectuer une évaluation quantitative de la diversité moléculaire présentée par une chimiothèque quelconque, même si les molécules qui la composent sont hautement flexibles et si cette chimiothèque est purement virtuelle. Ce logiciel permet de comparer des banques en terme de diversité, de caractériser des "trous" de diversité dans une banque, de concevoir rationnellement des banques minimales ayant une diversité maximale. Les techniques de sélection peuvent être par exemple la classification hiérarchique (clusters), des partitions, la conception uniforme (uniform design), le tirage aléatoire, etc.

30 Les filtres "statiques", c'est-à-dire ceux qui ne dépendent pas de la variabilité conformationnelle des molécules, décrivent les intervalles des valeurs structurales, physico-chimiques, moléculaires, auxquels les molécules doivent correspondre afin d'être actives. En utilisant ces filtres statiques, on déduit les molécules ayant le plus de chances d'être actives. Ces molécules sont éventuellement synthétisées et testées pour l'activité recherchée.

Dans cette étape, on peut utiliser un logiciel conçu par G. Grassy, le logiciel VARIMAP qui établit des filtres statiques à partir de descripteurs obtenus par TSAR qui est un logiciel commercialisé par Oxford Molecular Group Oxford (Royaume-Uni) et dont les auteurs initiaux sont G. Grassy et R. Lahana.

Les candidats les plus prometteurs sélectionnés au moyen des filtres statiques sont ensuite soumis à un filtre dynamique, c'est-à-dire représentatif des contraintes de variation conformationnelle que doivent respecter les molécules générées pour avoir des chances d'être actives, par comparaison avec celles de la base d'apprentissage.

Ce filtrage dynamique peut être effectuée au moyen d'un logiciel nouvellement conçu par G. Grassy, le logiciel MULTIDYN qui permet, à partir de trajectoires de dynamique moléculaire, de caractériser les espaces conformationnels de molécules quelconques. Les conformations bioactives des molécules en question sont ainsi mises en évidence.

Les molécules retenues sont ensuite synthétisées et testées.

Si l'activité biologique trouvée ne répond pas ou ne répond que partiellement aux critères attendus, les étapes de vérification de l'enrichissement en terme de diversité moléculaire, de filtrage statique, de filtrage dynamique, de synthèse et d'essais sont répétées.

Si on trouve que des molécules répondent aux critères biologiques fixés, le but est atteint.

Le procédé selon l'invention permet donc de définir de nouvelles molécules actives par un processus entièrement rationnel n'utilisant à aucun moment d'hypothèse sur leur mécanisme d'action possible ou sur leur récepteur éventuel.

Le procédé selon l'invention a été mis en oeuvre avec succès dans des domaines de pharmaco-modulation de molécules afin d'améliorer les performances de ces molécules *in vitro* et surtout *in vivo*.

L'exemple détaillé de mise en oeuvre qui suit sert à illustrer et mieux expliquer l'invention.

EXEMPLE

Obtention de nouveaux composés immuno-modulateurs

On a récemment montré que le peptide 2702.75-84 (peptide dérivé du HLA-B2702, acides aminés 75 à 84) prolonge, chez la souris, la survie après une allo-greffe du
5 coeur. (Transplantation, vol. 59, page 455 (1995)).

L'administration du peptide 2702.75-84 à raison de 80 mg/kg/jour pendant 10 jours après la transplantation de coeurs B6 chez des receveurs CBA prolonge la survie à l'allo-greffe de coeur jusqu'à 11,4 ± 2,6 (n=8) jours comparés à 8,2 ± 1,2
10 jours chez les animaux témoins non traités ($p < 0,01$). Aucun effet sur la survie à la greffe n'a été observé après une thérapie avec le peptide 2702.75-84 à des doses inférieures.

L'activité *in vivo* de plusieurs peptides (n=19) dérivés du peptide 2702.75-84 et d'autres séquences MHC/HLA a été évaluée
15 de façon similaire. Les peptides testés comprenaient des peptides de types acides aminés D et L. Certains peptides différaient du peptide 2702.75-84 sur jusqu'à six positions d'acides aminés, d'autres avaient une séquence inversée.

Tous ces peptides dont les séquences sont représentées
20 dans le tableau I qui suit, ont été synthétisés en utilisant la chimie F-moc/tBu puis testés.

Les études de réponse aux doses sur des souris ayant reçu une allo-greffe de coeur ont été effectuées en utilisant des peptides sous la forme acétate, purifiés à plus de 90% par
25 chromatographie liquide haute performance (HPLC).

La transplantation cardiaque hétérotrope abdominale a été effectuée comme décrit précédemment J. Thorac. Cardiovasc. Surg., vol. 7, page 225 (1969).

Des souris CBA receveuses de coeurs C57B1/6 ont été
30 traitées quotidiennement avec différentes doses de peptide après la transplantation d'organe. Les peptides étaient dissous dans du DMSO et dilués dans du PBS (concentration finale en DMSO 10%) avant l'administration intrapéritonéale. Les animaux ont été traités à partir du jour de la transplantation jusqu'au 9ème
35 jour. La survie à la greffe a été surveillée quotidiennement par palpation directe et le rejet a été défini comme la fin de la contractilité cardiaque palpable. La signification statistique de

la prolongation de survie à l'allo-greffe du coeur a été calculée en utilisant le test de Mann-Whitney.

5 La thérapie des receveurs de coeur de souris allo-greffe avec certains de ces peptides ($n=9$; en gras dans le tableau I qui suit) a permis une prolongation significative de la survie à la greffe, alors que les autres n'avaient pas d'effets significatifs.

Les structures des peptides utilisés et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau I qui suit.

TABLEAU I

Séquence peptidique	HLA/MHC	MSTSD
Non traite		7,5 1,1
RENLRALRY	B2702	11,4 2,6
YRLAIRLNEE	-	12,1 2,8
renlrialry	-	11,4 4,1
yrlairlner	-	13,2 2,7
RVNLRIALRY	-	11,5 0,5
YRLAIRLNVE	-	12,5 1,6
rvnlrialry	-	13,1 3,9
yrlairlnvr	-	12,2 2,9
NLRIALRYYW	-	11,6 1,3
RVNLRTALRY	Kk	8,5 0,7
RVDLRTLRY	Dk	7,0 0,5
RVDKRTLRY	Fb	7,8 1,0
RVSLRNLLGY	Db	8,0 0,5
RESLRLRGY	07	7,5 0,7
REDLRTLRY	B2705	7,7 1,2
ENLRALR	-	8,5 0,7
renlpialry	-	9,5 2,4
RVNLRTLRY	E	8,0 0,5
RMNLQTLRGY	G	7,5 0,7

L'ensemble des 19 peptides a été utilisé comme base d'apprentissage pour définir la stratégie de conception rationnelle.

Bien que cet ensemble de départ soit très petit, il a permis, comme le démontre la distinction initiale entre les composés actifs et les composés inactifs, une définition efficace des contraintes.

Initialement, 27 descripteurs indépendants de la conformation ont été calculés pour chaque peptide (voir le Tableau II ci-après).

Les descripteurs physico-chimiques et topologiques ont été générés par le logiciel TSAR V2.31 (Oxford Molecular Group, Oxford, Royaume-Uni).

5 Ces 27 descripteurs comprenaient le moment dipolaire, calculé sur la base d'une conformation totalement développée de chaque peptide. L'analyse statistique a montré que 14 descripteurs étaient intercorrélés. Par conséquent, ils n'étaient pas utiles pour la définition de contraintes qui différencient entre les peptides actifs et les inactifs. Les 13
10 autres descripteurs, indépendants de la conformation, ont été utilisés pour construire un filtre statique pour le criblage d'une bibliothèque combinatoire virtuelle comme décrit plus loin.

TABLEAU II

15

Les 27 descripteurs topologiques
et physicochimiques utilisés

Propriété	Nature	Inclus/exclu
Masse molaire	Physique	Exclu
Volume ellipsoïdal	Forme	Inclus
Volume moléculaire	Forme	Inclus
Réfractivité molaire	Topologique	Inclus
Lipophilie (LogP)	Topologique	Inclus
Kappa 1	Topologique	Exclu
Kappa 2	Topologique	Exclu
Kappa 3	Topologique	Exclu
Kappa Alpha 1	Topologique	Exclu
Kappa Alpha 2	Topologique	Inclus
Kappa Alpha 3	Topologique	Exclu
Flexibilité	Topologique	Inclus
Kier Chi V4	Topologique	Inclus
Indice Randic	Topologique	Exclu
Indice Balaban	Topologique	Inclus
Indice Wiener	Topologique	Exclu
Somme état E	Physique	Exclu

Moment dipolaire	Physique	Inclus
<i>Nombre d'atomes de C</i>	<i>Chimique</i>	<i>Exclu</i>
Nombre d'atomes de O	Chimique	Inclus
Nombre d'atomes de N	Chimique	Inclus
<i>Nombre d'atomes de H</i>	<i>Chimique</i>	<i>Exclu</i>
<i>Nombre total d'atomes</i>	<i>Chimique</i>	<i>Exclu</i>
<i>Nombre de groupes méthyle</i>	<i>Chimique</i>	<i>Exclu</i>
Nombre de groupes éthyle	Chimique	Inclus
<i>Nombre de groupes amino</i>	<i>Chimique</i>	<i>Exclu</i>
Nombre de groupes hydroxy	Chimique	Inclus

Les descripteurs topologiques listés ci-dessus ont été utilisés pour calculer les filtres statiques. Treize descripteurs (en écriture droite), ont fourni des informations sur les caractéristiques des peptides ayant une activité immuno-

5 modulatrice et ont été utilisés pour définir des contraintes pour cribler une bibliothèque combinatoire virtuelle. Les quatorze autres descripteurs se sont révélés être intercorrélés et ont été exclus de l'analyse.

10 En utilisant le programme COMBEX (Synt:em, Nîmes, France), on a généré une explosion combinatoire basée sur une séquence consensus RXXRXXXXXY, dérivée de l'ensemble d'apprentissage, après alignement de toutes les séquences actives et inactives. Cette séquence a laissé 7 positions, les positions représentées

15 par "X", pour effectuer des mutations afin de créer la bibliothèque.

Toutes les molécules ont été générées en utilisant la convention SMILES puis converties en une structure 3D en utilisant le logiciel CORINA (Oxford Molecular Group, Oxford,

20 Royaume-Uni).

Initialement, des acides aminés tant naturels que non naturels étaient compris dans la base de données de substituants. Tous les acides aminés étaient décrits en termes de propriétés physico-chimiques (lipophilie, basicité,

25 aromaticité, etc.) et également par des descripteurs topologiques (analyse de Kier, indice Balaban, etc.). En

utilisant 35 acides aminés, cela conduisait à 357 combinaisons, soit 64 milliards de composés, ce qui était encore trop important pour la capacité de l'ordinateur utilisé.

5 Afin de diminuer ce nombre, quelques données supplémentaires telles que la distribution de la lipophilie, ont été prises en compte. En fait, la structure du composé "conducteur" (2702.75-84) présentait deux domaines lipophiles séparés par des résidus hydrophiles. Ceci suggérait qu'une telle distribution était importante pour l'activité. Afin de respecter
10 cette distribution, la Demanderesse a décidé d'utiliser, pour chacune des 7 positions, la liste suivante d'acides aminés : V, I, T, W, L, nL (nL = norleucine). Ainsi, le nombre des composés de la bibliothèque a été ramené à 67 combinaisons, soit 279 936 composés.

15 Pour cribler la bibliothèque combinatoire virtuelle, on a calculé "au vol", pour chaque structure générée par le logiciel COMBEX, l'ensemble correspondant de propriétés. Ces propriétés ont été analysées en utilisant les filtres statiques et les filtres dynamiques prédéfinis, basés sur les contraintes et on
20 n'a retenu que les composés satisfaisant à toutes les contraintes.

Les filtres statiques, obtenus par les plages de variation des descripteurs retenus étaient basés sur l'ensemble de contraintes indépendantes de la conformation défini en utilisant
25 l'ensemble d'apprentissage de composés actifs et inactifs. Ils ont été conçus en utilisant le logiciel VARIMAP (Synt:em, Nîmes, France).

En criblant la bibliothèque de 279 936 composés avec ces filtres statiques, on a identifié 26 peptides qui satisfaisaient
30 à toutes les contraintes. Parmi ceux-ci les peptides ont été étudiés du point de vue de leurs espaces conformationnels (filtre dynamique) et en particulier 5, appelés respectivement RDP1257, RDP1258, RDP1259, RDP1271 et RDP1277 ont été étudiés.

Le caractère flexible des peptides a été analysé en
35 utilisant des simulations de dynamique moléculaire (MD).

Les simulations MD des peptides solvatés avec des conditions périodiques ont été effectuées en utilisant le

logiciel AMBER 4.1 (Oxford Molecular Group, Oxford, Royaume-Uni). Il utilisait une durée de 1015 ps pour chaque peptide solvate. La constante dielectrique ete reglee sur l' unite. La temperature du systeme a ete initialement portee progressivement de 10 a 300 K, sur une periode de 15 ps. Pendant la simulation, on a maintenu une temperature constante de 300 ± 10 K en couplant a un bain exterieur avec une duree de relaxation de 0,1 ps. Le "pas" temporel choisi etait de 1 fs. Le temps de calcul etait approximativement de 0,5 h par ps. On a utilise une coupure "basee sur les residus" de 10 Å pour toutes les interactions non liees. La liste des paires non liees etait remise a jour toutes les 10 fs et les coordonnees etaient recueillies chaque ps pendant les trajectoires, ce qui a donne un ensemble de 1015 conformations pour chaque trajectoire. Dans toutes les trajectoires, aucune contrainte n'a ete appliquee aux atomes et aucun "terme parasite" n'a ete utilise dans l'expression d'energie.

Chaque conformation a ete representee par un descripteur de forme appele le vecteur d'autocorrrelation 3D ci-apres "3D-ACV" [Eur. J. Med. Chem.- Chim. Theor., vol. 19, page 61 (1984)]. Un ensemble de 3D-ACV a ete calcule pour chaque serie de conformations obtenues par dynamique moleculaire (MD) puis traite en utilisant les statistiques a plusieurs variables [Trends in QSAR and Molecular modelling 92 ESCOM Publishers, page 216 (1993)]. Ceci a ete realise en trois etapes principales (i a iii):

(i) Pour une conformation donnee de la molecule etudiee, ici un peptide, le descripteur 3D-ACV correspondant a ete calcule comme suit. Les distances entre toutes les paires d'atomes ont ete calculees. La distribution de ces distances etait un vecteur dont chaque "boite" (bin) etait la somme de paires d'atomes dans une gamme specifique de separation interatomique, c'est-a-dire ou deux atomes donnes etaient separes par une distance comprise entre $(r-1)$ et r Å. Dans ce travail, le pas etait egal a 1 Å. Evidemment, la moindre modification de la conformation de ladite molecule aboutit a un changement de la distribution des distances interatomiques, donc

à une modification du 3D-ACV. Par conséquent, ce descripteur est l'un des plus efficaces pour représenter les formes conformationnelles des molécules.

5 (ii) Une trajectoire MD est l'ensemble des conformations adoptées par une molécule donnée pendant la simulation MD. Pour chaque conformation, le 3D-ACV correspondant a été calculé "au vol" et mémorisé. Ce 3D-ACV multiple, fonction du temps est un descripteur du comportement dynamique de ladite molécule.

10 (iii) Pour la comparaison des 3D-ACV multiples représentant les trajectoires de l'ensemble de molécules analysé, on a appliqué une analyse de composants principaux (PCA) à chacun de ces 3D-ACV multiples. Cette transformation a réduit les dimensions de l'ensemble de données à un nombre plus faible (dans le cas présent, un espace 2D) et a aussi permis la
15 projection de toutes les trajectoires de toutes les molécules sur un plan. Dans cet espace réduit, chaque molécule est représentée par un ensemble de points, c'est-à-dire ses conformations pendant toute la durée de la simulation MD, ce qui représente son espace conformationnel. Les molécules pouvaient
20 ensuite être comparées l'une à l'autre en termes d'espaces conformationnels. Les analyses des trajectoires et des espaces conformationnels ont été calculés au moyen du logiciel MULTIDYN (Synt:em, Nîmes, France).

Par utilisation d'un filtre dynamique pour cribler les
25 peptides en termes d'espaces conformationnels, il est apparu que 4 de ces 5 peptides occupaient le même espace conformationnel ou un espace très similaire mais que l'un, le RDP1277, était différent de ce point de vue.

30 Ces 5 peptides ont été synthétisés et testés dans des essais biologiques de survie à l'allo-greffe du coeur.

A une dose de 10 mg/kg/jour, tous ces peptides, sauf le RDP1277, étaient actifs *in vivo*. Aucune prolongation significative de survie à la greffe n'a été observée après la
35 thérapie avec le RDP1277 (MST = 9,0 1,4). En revanche, la thérapie avec tous les autres peptides a permis une prolongation significative de la survie à la greffe, allant de 11 à 13 jours.

Des essais supplémentaires avec le peptide RDP1258 à des doses de 1 à 10 mg/kg/jour ont révélé une efficacité accrue de la thérapie aux doses inférieures. A une dose de 1 mg/kg/jour, 30% des souris ayant reçu une allo-greffe de coeur et traitées par le RDP1258 on survécu pendant plus de 100 jours, alors que le peptide de référence, 2705.75-84, prolongeait la survie à l'allo-greffe de coeur après une thérapie à raison de 80 mg/kg/jour, tandis qu'aucun effet n'était observé aux doses inférieures. De plus, aucune survie de longue durée à la greffe n'a été induite par une thérapie utilisant ce peptide de référence.

La stratégie selon l'invention a donc bien permis de concevoir de façon rationnelle plusieurs composés bioactifs dont l'activité s'est révélée supérieure à celle des molécules actives de la base d'apprentissage.

REVENDICATIONS

1. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un
5 comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, mettant en oeuvre une étape de modélisation moléculaire, une étape de constitution d'une banque combinatoire et une étape de sélection des molécules potentiellement intéressantes, caractérisé en ce qu'il comporte une étape de
10 filtration des molécules candidates par un filtre dynamique représentatif des contraintes de variations conformationnelles que doivent respecter les molécules pour présenter ladite activité ou par un filtre statique représentatif d'une pluralité de descripteurs.

15 2. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comporte une étape préalable de filtrage statique pour réduire
20 le nombre de molécules candidates et pour une étape ultérieure de filtration dynamique.

3. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon la
25 revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend essentiellement les étapes successives consistant à :

1) réaliser une base d'apprentissage à partir d'une famille de structures moléculaires connues composée d'une part de structures moléculaires actives présentant l'activité
30 recherchée et d'autre part de structures moléculaires inactives connues dépourvues de cette activité, ou comme présentant une activité faible, en utilisant des descripteurs appropriés ;

2) générer une explosion combinatoire de molécules à partir de la base d'apprentissage ;

35 3) effectuer un criblage des molécules ainsi générées sur la base de l'enrichissement, en termes de diversité

moléculaire, apporté par chaque molécule vis-à-vis des descripteurs choisis ;

4) soumettre les molécules ainsi retenues à des filtres statiques représentatifs des contraintes de variations structurales, physico-chimiques et moléculaires auxquelles doivent répondre les molécules pour être actives et, éventuellement, synthétiser et tester les molécules sélectionnées;

5) soumettre les molécules les plus prometteuses ainsi sélectionnées à un filtre dynamique représentatif des contraintes de variation conformationnelle que doivent respecter les molécules pour être actives ;

6) synthétiser et tester les molécules ainsi sélectionnées.

4. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon la revendication 3, caractérisé en ce que, si le résultat escompté n'est pas obtenu, ou s'il n'est obtenu que partiellement, les étapes 3) à 6) sont répétées en modifiant les filtres.

5. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que le filtrage dynamique peut être effectuée au moyen d'un logiciel qui permet, à partir de trajectoires de dynamique moléculaire, de caractériser les espaces conformationnels de molécules quelconques.

6. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, le filtrage dynamique met en oeuvre le descripteur de forme constitué par le vecteur d'autocorrélation 3D (3D-ACV).

7. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon la

revendication 6, caractérisé en ce que le filtrage dynamique consiste à calculer un ensemble de 3D-ACV pour chaque série de conformations obtenues par dynamique moléculaire (MD) puis traité en utilisant les statistiques à plusieurs variables en
5 trois étapes principales (i à iii):

(i) Pour une conformation donnée de la molécule étudiée, on calcule le descripteur 3D-ACV correspondant par détermination des distances entre toutes les paires d'atomes et de la distribution de ces distances formant un vecteur dont chaque
10 "boîte" (bin) est la somme de paires d'atomes dans une gamme spécifique de séparation interatomique,

(ii) On calcule et on mémorise pour chaque conformation, le 3D-ACV multiple correspondant "au vol" ;

(iii) On procède à une analyse de composants
15 principaux (PCA) à chacun de ces 3D-ACV multiples.

8. Procédé assisté par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, selon la revendication 5, caractérisé en ce que le filtre statique met en
20 oeuvre des descripteurs physico-chimiques et topologiques dont une partie au moins est choisie parmi les descripteurs cités dans le tableau II.

9. Molécule ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la pharmacie, conçue par le procédé
25 conforme à l'une au moins des revendications précédentes.

10. Molécule qui n'était pas antérieurement connue pour présenter un comportement recherché, caractérisé en ce qu'elle occupe un espace conformationnel identique ou très voisin de l'espace conformationnel d'une molécule de référence
30 au moins, la molécule de référence étant préalablement connue pour présenter le comportement recherché.

11. Molécule qui n'était pas antérieurement connue pour présenter un comportement recherché, caractérisé en ce qu'elle présente des plages de variation des descripteurs
35 statiques identique ou très voisin des plages de variation des descripteurs statiques d'une molécule de référence au moins, la

molécule de référence étant préalablement connue pour présenter le comportement recherché.

12. Molécule qui n'était pas antérieurement connue pour présenter un comportement recherché, selon la revendication 5 10 et 11 caractérisé en ce qu'elle occupe un espace conformationnel identique ou très voisin de l'espace conformationnel d'une molécule de référence au moins, la molécule de référence étant préalablement connue pour présenter le comportement recherché et en ce qu'elle présente des plages 10 de variation des descripteurs statiques identique ou très voisin des plages de variation des descripteurs statiques d'une molécule de référence au moins, la molécule de référence étant préalablement connue pour présenter le comportement recherché.

ABREGE

5 **PROCÉDÉ POUR PRÉVOIR, IDENTIFIER ET DECRIRE
DES MOLÉCULES SUSCEPTIBLES DE PRÉSENTER UN COMPORTEMENT
RECHERCHÉ, NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE ET
MOLECULES OBTENUES PAR CE PROCEDE.**

10 La présente invention concerne un procédé assisté
par ordinateur pour prévoir, identifier et décrire des molécules
ayant un comportement recherché, notamment dans le domaine de la
pharmacie, mettant en oeuvre une étape de modélisation
moléculaire, une étape de constitution d'une banque combinatoire
et une étape de sélection des molécules potentiellement
15 intéressantes, comportant une étape de filtration des molécules
candidates par un filtre dynamique représentatif des contraintes
de variations conformationnelles que doivent respecter les
molécules pour présenter ladite activité.

21 JAN 1999

COPIE POUR
L'OFFICE RECEPTEUR

PCT

REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets

Réserve à l'office recepneur

PCT/FR 98 / 02909

Demande internationale n°

(29/12/1998)

29 DEC. 1998

Date du dépôt international

**INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**

Nom de l'office recepneur "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) S91B1118PCT

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION PROCÉDE POUR PREVOIR, IDENTIFIER ET DECRIRE DES MOLECULES SUSCEPTIBLES DE PRESENTER UN COMPORTEMENT RECHERCHE, NOTAMMENT DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE ET MOLECULES OBTENUES PAR CE PROCÉDE.

Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

SYNT:EM (S.A.)
Parc Scientifique
Georges Besse
30000 NIMES
FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat) :

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est
déposant pour :

☐tous les Etats
désignés☒tous les Etats désignés sauf
les Etats-Unis d'Amérique☐les Etats-Unis d'Amérique
seulement☐les Etats indiqués dans
le cadre supplémentaire**Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)**

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

GRASSY Gérard
32, rue du Pradas
34470 PEROLS
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement☐ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée,
ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

FRANCE

Domicile (nom de l'Etat) :

FRANCE

Cette personne est
déposant pour :

☐tous les Etats
désignés☐tous les Etats désignés sauf
les Etats-Unis d'Amérique☒les Etats-Unis d'Amérique
seulement☐les Etats indiqués dans
le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme :

☒

mandataire

☐

représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

BREESE Pierre
C/O
BREESE-MAJEROWICZ
3, avenue de l'Opéra
75001 PARIS FRANCE

n° de téléphone

01.47.03.67.77.

n° de télécopieur

01.47.03.67.78.

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessous est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

